·论著·

磁共振成像指导急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗效果的真实世界研究

谈毅*，祝丽红，尹增维，侯舒喃，俞厚明

311300 浙江省杭州市，杭州市临安区第一人民医院（杭州医学院附属临安人民医院）神经内二科
*通信作者：谈毅，副主任医师；E-mail：dobbin.yi@163.com

【摘要】 **背景** 缺血性脑卒中有较高致残率及致死率，部分患者发病时间难以确认，对这部分患者的治疗较重要。**目的** 探索基层医院缺少 CT 灌注情况下，对于发病时间不明的急性缺血性脑卒中患者利用磁共振成像（MRI）的弥散加权成像（DWI）- 液体衰减反转恢复（FLAIR）不匹配指导静脉溶栓的有效性和安全性。**方法** 回顾性选取 2020 年 3 月—2024 年 2 月在杭州市临安区第一人民医院治疗的 460 例急性缺血性脑卒中患者为研究对象。排除大血管闭塞性病变，选择最后看起来正常时间 >4.5 h 以及发现症状到启动治疗 <4.5 h 的不明发病时间急性缺血性脑卒中患者，经 MRI 评估存在 DWI/FLAIR 不匹配，接受静脉溶栓治疗者纳入溶栓组；在明确时间窗为 4.5 h 内或不明发病时间急性缺血性脑卒中患者存在 DWI/FLAIR 不匹配可以静脉溶栓治疗而拒绝静脉溶栓治疗的纳入对照组。收集临床结局指标，包括早期神经功能、24 h 美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、出血性转化、症状性颅内出血（sICH）及 90 d 改良 Rankin 量表（mRS）评分、90 d 死亡情况，并记录阿替普酶过敏反应、转入重症监护病房（ICU）情况。比较两组治疗的有效性和安全性。采用单变量分析及多因素二元 Logistic 回归模型分析早期神经功能改善的影响因素。**结果** 研究最终纳入溶栓组 83 例，其中男性 51（61.4%）例，平均年龄（70.1±12.4）岁；对照组 55 例，其中男性 32（58.2%）例，平均年龄（70.6±13.4）岁。溶栓组患者基线 NIHSS 评分高于对照组，症状识别 - 就诊时间长于对照组（$P<0.05$）。溶栓组患者早期神经功能改善率［50.6%（42/83）］高于对照组［23.6%（13/55）］（$P<0.05$）；两组患者 24 h NIHSS 评分、出血性转化发生率、症状性颅内出血发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。男性和女性在早期神经功能改善方面比较，差异无统计学意义［溶栓组：男性 26 例（61.9%）、女性 16 例（38.1%），$\chi^2=0.008$，$P>0.05$，对照组：男性 6 例（46.2%）、女性 7 例（53.8%），$\chi^2=1.012$，$P>0.05$］。多因素 Logistic 回归分析结果显示，单纯静脉溶栓是早期神经功能改善的影响因素（$OR=2.891$，95%CI=1.319~6.337，$P=0.008$）。调整变量后结果显示，院前通知联合静脉溶栓是早期神经功能改善的影响因素（$OR=6.938$，95%CI=3.120~15.427，$P<0.001$）。**结论** 在轻中度缺血性脑卒中伴无大血管病变的情况下，基层卒中中心利用 MRI 指导静脉溶栓可为不明发病时间的缺血性脑卒中患者提供短期益处，且实施院前通知可能更有利于患者早期神经功能恢复。

【关键词】 卒中；醒后卒中；不明发病时间卒中；静脉溶栓；院前通知；磁共振成像；观察性研究

【中图分类号】 R 743 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0442

A Real-World Study of MRI-guided Intravenous Thrombolytic Therapy In Acute Ischemic Stroke

TAN Yi[1*]，*ZHU Lihong*[1]，*YIN Zengwei*[1]，*HOU Shunan*[1]，*YU Houming*[1]

Department of Neurology，the First People's Hospital of Lin'An District，Hangzhou（Lin'An People's Hospital Affiliated to Hangzhou Medical College），Hangzhou 311300，China

**Corresponding author*：*TAN Yi*，*Associate chief physician*；*E-mail*：*dobbin.yi@163.com*

【Abstract】 **Background** Ischemic stroke has a high rate of disability and mortality，and for some patients，the onset time is difficult to confirm，making treatment for these patients particularly important. **Objective** To explore the efficacy and

基金项目：杭州市卫生科技计划（B20230334）

引用本文：谈毅，祝丽红，尹增维，等. 磁共振成像指导急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗效果的真实世界研究［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0442.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

TAN Y，ZHU L H，YIN Z W，et al. A real-world study of MRI-guided intravenous thrombolytic therapy in acute ischemic stroke［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

safety of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke of unknown onset time, guided by the mismatch between diffusion-weighted imaging (DWI) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) on MRI, in primary hospitals lacking CT perfusion. **Methods** A retrospective analysis was performed on 460 patients with acute ischemic stroke treated in the First People's Hospital of Lin'An District, Hangzhou, from March 2020 to February 2024.Patients with acute ischemic stroke and unknown onset time, excluding large vessel occlusion, were selected if their last known normal time was >4.5 hours and the time from symptom onset to treatment initiation was <4.5 hours. Those with DWI/FLAIR mismatch on MRI who received intravenous thrombolysis were included in the thrombolysis group. The control group consisted of acute ischemic stroke patients who, within a clear time window of 4.5 hours or with an unknown onset time, had DWI/FLAIR mismatch present and were eligible for intravenous thrombolysis, but refused the treatment. Clinical outcome measures were collected, including early neurological improvement, NIHSS score at 24 hours, hemorrhagic transformation, symptomatic intracranial hemorrhage (sICH), 90-day modified Rankin scale (mRS) score, 90-day mortality, and recorded occurrences of alteplase allergic reactions and ICU admissions. The efficacy and safety of treatment between the two groups were compared. Univariate analysis and multivariable binary logistic regression models were used to analyze the influencing factors of early neurological improvement. **Results** A total of 83 patients were included in the thrombolysis group, of whom 51 (61.4%) were male, with a mean age of (70.1 ± 12.4) years.The control group had 55 patients, with 32 (58.2%) male and a mean age of (70.6 ± 13.4) years. The thrombolysis group had a higher baseline NIHSS score and longer symptom recognition-to-admission time than the control group (P<0.05). The early neurological improvement rate in the thrombolysis group [50.6% (42/83)] was significantly higher than that in the control group [23.6% (13/55)] (P<0.05).There were no significant differences between the two groups in NIHSS score at 24 hours, hemorrhagic transformation rate, or symptomatic intracranial hemorrhage rate (P>0.05). When comparing males and females in terms of early neurological improvement, no significant differences were found [thrombolysis group: males 26 (61.9%), females 16 (38.1%), χ^2=0.008, P>0.05; control group: males 6 (46.2%), females 7 (53.8%), χ^2=1.012, P>0.05]. Multivariate logistic regression analysis showed that intravenous thrombolysis was an influencing factor for early neurological improvement (OR=2.891, 95%CI=1.319~6.337, P=0.008). After adjusting for variables, the result indicated that pre-hospital notification combined with intravenous thrombolysis was an influencing factor for early neurological improvement (OR=6.938, 95%CI=3.120~15.427, P<0.001). **Conclusion** In case of mild to moderate ischemic stroke without large vessel occusion, primary stroke centers using MRI to guide intravenous thrombolysis can provide short-term benefits for ischemic stroke patients with unknown onset time. Additionally, implementing pre-hospital notification may be more beneficial for early neurological recovery in these patients.

【Key words】 Stroke; Wake-up stroke; Unknown onset time stroke; Intraveous thrombolytic; Pre-hospital notification; Magnetic resonance imaging; Observational study

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke）是世界上致残和死亡的主要原因之一。超早期使用阿替普酶（重组组织纤溶酶原激活剂，recombinant human tissue plasminogen A，rt-PA）进行静脉溶栓治疗已被证明在发病 4.5 h 内是有效的。然而，许多急性缺血性脑卒中患者较晚到达急诊室，错过了静脉溶栓治疗时间窗，这类患者多因具体发病的时间不明。据报道，14%~27% 的急性缺血性脑卒中患者在急诊室就诊时症状发作时间未知，大部分为醒后卒中[1]。此外，失语症患者和认知功能障碍患者可能无法判断他们的症状是何时开始的。如果发病时间未知，则特定的影像学方法可以帮助确定如何进行溶栓治疗。一种选择是基于磁共振成像（MRI）的磁共振弥散加权成像（DWI）-液体衰减反转恢复（FLAIR）不匹配概念。研究证明，DWI-FLAIR 不匹配模式在症状发作后 4.5 h 内识别缺血性病变，特异度为 78%，阳性预测值为 83%[2]。WAKE-UP 研究[3]根据不匹配模式指导静脉溶栓，结果显示，MRI DWI/FLAIR 不匹配进行 rt-PA 治疗患者的获益明显。然而，rt-PA 治疗患者的严重脑实质出血也明显更常见。另外，考虑到基层医院是许多急性缺血性脑卒中患者的首诊之地，会碰到许多首诊不明发病时间的急性缺血性脑卒中患者，对于这部分患者既往多采取的是放弃静脉溶栓策略，或转上级医院进行多模式 CT 评估，但存在部分急性缺血性脑卒中患者在转院途中加重或转上级医院时已错过静脉溶栓治疗时间窗。尽管多模式 CT 在急诊脑卒中中更加方便和常用，但对于大部分基层医院缺乏多模式 CT 的技术，相反，目前大部分基层医院拥有 MRI 设备及掌握相关技术。

因此，本研究旨在分享临床溶栓经验和在基层医院因缺少 CT 灌注情况下，对于发病时间不明的急性缺血性脑卒中患者利用 MRI 的 DWI/FLAIR 不匹配指导静脉溶栓的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2020年3月—2024年2月在杭州市临安区第一人民医院治疗的460例急性缺血性脑卒中患者为研究对象。患者均经过头颅CT平扫筛查，排除颅内出血，选择最后看起来正常时间>4.5 h以及发现症状到启动治疗<4.5 h的不明发病时间急性缺血性脑卒中患者，经MRI评估存在DWI/FLAIR不匹配，接受静脉溶栓治疗者纳入溶栓组；在明确时间窗为4.5 h内或不明发病时间急性缺血性脑卒中患者存在DWI/FLAIR不匹配可以静脉溶栓治疗而拒绝静脉溶栓治疗的纳入对照组。

纳入标准：（1）年龄≥18岁；（2）醒后卒中或由其他原因（如失语或意识障碍的患者没有目击者）导致发病时间不明的脑卒中；（3）存在神经功能缺损的体征；（4）头颅CT平扫显示无颅内出血，且未见早期脑梗死的低密度改变或大面积脑梗死的影像改变；（5）最后1次已知无症状距离开始治疗>4.5 h，预计经MRI筛查后，症状识别时间距离开始治疗时间（静脉溶栓）<4.5 h；（6）急性缺血性脑卒中患者MRI成像显示“DWI-FLAIR不匹配”模式；（7）患者或其家属签署知情同意书。

排除标准：（1）存在rt-PA静脉溶栓治疗的禁忌证；（2）合并大血管闭塞拟行桥接或直接机械取栓；（3）MRI质量差，无法根据研究方案进行解释；（4）FLAIR显示明显的实质高信号，对应于急性DWI病变；本研究已通过杭州市临安区第一人民医院医学伦理委员会审批通过（伦理号：202323），患者或其家属签署了诊疗知情同意书。

1.2 院内诊治流程

所有急性缺血性脑卒中患者开通绿色通道，配备1名脑卒中小组神经内科医生跟随患者行检查，神经内科医生及影像医师负责阅片。所有患者达到急诊行心电监护、测血压、末梢血糖检测及抽血、心电图检查、留置肘正中静脉置管。使用时间追踪质控管理，记录各节点时间，包括急诊入院时间、完成头颅CT平扫时间、完成颅脑MRI时间、静脉溶栓时间。明确发病时间窗内患者头颅CT平扫检查后予溶栓治疗，不明发病时间卒中患者在头颅CT平扫检查后立即安排颅脑MRI检查[扫描序列包括FLAIR、DWI、磁共振血管造影（MRA）]，由脑卒中小组医生和1名护士护送急性缺血性脑卒中患者行上述检查，脑卒中小组医师在行检查同时与患者家属沟通溶栓事宜，对于MRI检查结束判断为DWI/FLAIR不匹配，签署知情同意，推注rt-PA。静脉溶栓结束24 h再次进行头颅CT平扫。

1.3 影像学的扫描和筛选方法

采用美国GE16排螺旋CT行头颅CT平扫，参数如下：头颅轴位扫描，螺距1.375∶1，间隔10 mm，120 kV，130 mA。采用1.5T MRI扫描仪（荷兰飞利浦）。扫描序列包括：弥散加权成像（DWI）、时间飞跃法三维血管成像（3D-TOF MRA）、T2液体衰减反转恢复（FLAIR）序列。具体成像参数如下：轴位FLAIR序列的参数为重复时间（TR）7 000 ms，回波时间（TE）145 ms，矩阵256×192，视野240×240 mm；轴位DWI序列的参数为TR 6 200 ms，TE 126 ms，矩阵96×128，视野240×240 mm，b=1 000 s/mm^2；所有扫描序列层厚5.0 mm，层间距1.5 mm，根据b=1 000 s/mm^2 DWI图像，由系统自带软件得出ADC图像。MRA采用3D-TOF-MRA序列：重复时间27 ms，FA 20°，层厚1.4 mm，BWTH 25。图像分析：DWI-FLAIR不匹配定义为DWI高信号病变，FLAIR序列上没有相应的信号改变，由1名影像科医师和1名神经内科医师独立分析图像。

1.4 静脉溶栓药物及使用方法

静脉溶栓治疗中使用的药物为阿替普酶（德国勃林格殷格翰制药公司，商品名为爱通立，批准文号：S20160055，规格为50 mg/25 mg），用法：0.9 mg/kg，静脉注射，总剂量≤90 mg，10%剂量在1 min内静脉推注完毕，剩余90%剂量在60 min静脉微泵注射完毕[4]。

1.5 基线观察指标及相关定义

收集患者基线资料，包括：年龄、性别、BMI、冠心病史、高血压史、糖尿病史、高脂血症、心房颤动、吸烟史、既往脑梗死/短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）史、既往抗血小板/抗凝药物使用史、入院收缩压、入院舒张压、住院天数、基线美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）[5]评分、入院血糖、病因分型、最后正常-就诊时间、症状识别-就诊时间、入院-CT完成时间、入院-MRI完成时间、入院-静脉溶栓时间、院前通知。

相关标准及指标定义：（1）糖尿病史：空腹血糖≥7.0 mmol/L或糖负荷后2 h血糖≥11.1 mmol/L，或者自报在本研究前已经被确诊为糖尿病，使用降血糖药物或者注射胰岛素治疗。（2）高血压史：自报在本研究前已经被确诊为高血压，正服降血压药物治疗，或2次血压≥140/90 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）；血压测量使用校正后的欧姆龙电子血压计（HEM-752 FUZZY，大连，中国）受试者静坐5 min，测量非优势臂。（3）高脂血症：总胆固醇>5.70 μmol/L，或三酰甘油>2.02 μmol/L。（4）吸烟史：在过去的6个月中每天至少有吸1根烟或者每周至少吸7根烟。（5）病因分型参照TOAST分型标准[6]。（6）院前通知：即通过“120”

等急救转运系统到院，使院内各相关部门就位。

1.6 临床结局指标及相关定义

收集临床结局指标，包括早期神经功能、24 h NIHSS 评分、出血性转化、症状性颅内出血及 90 d 改良 Rankin 量表（modified Rankin Scale，mRS）[7]评分、90 d 死亡情况。早期神经功能改善：24 h NIHSS 评分较基线 NIHSS 评分降低≥ 4 分或症状完全缓解。出血性转化包括出血性梗死（hemorrhagic infarctiom HI）和脑实质血肿（parenchymal hemorrhage PH）。HI[3]：溶栓后 24 h 复查头颅 CT 平扫提示梗死灶边缘少量渗血或梗死范围内片状出血灶，但无占位效应。PH[3]：有血肿，伴有占位效应。症状性颅内出血：参照 SITS-MOST 标准[8]，症状性颅内出血定义为在溶栓治疗后 22~36 h 出现局部或远隔部位的 PH2 型出血，导致神经功能的恶化，且 NIHSS 评分升高≥ 4 分或导致死亡；PH2 型出血定义为颅内血肿体积大于梗死体积的 30% 且伴有占位效应或远隔部位出血。并记录阿替普酶过敏反应、转入重症监护病房（ICU）情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 25.0 及 R 4.3.3 软件进行统计学分析，采用 Shapiro-Wilk 检验数据是否符合正态分布。正态分布的连续变量以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以相对数表示，组间比较采用 Pearson 卡方检验，但在样本量较小（即≤ 5）的情况下，使用连续性修正卡方检验或 Fisher's 精确概率法检验。单因素分析中 P ≤ 0.10 的变量或根据临床情况作为自变量纳入多因素二元 Logisic 回归模型进行分析，探讨早期神经功能改善的独立影响因素，以优势比（odds ratio，OR）及其 95% 可信区间（confidential interval，CI）表示。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

460 例急性缺血性脑卒中患者中 87 例为大血管闭塞性病变，32 例入急诊室明确发病时间超过 4.5 h，6 例 MRI 质量差无法进行分析，余下 335 例急性缺血性脑卒中患者中 280 例给予静脉溶栓治疗，其中 79 例存在 DWI/FLAIR 不匹配、4 例 DWI/FLAIR 部分不匹配，遂纳入溶栓组（n=83）；55 例患者因家属或相对禁忌证等原因放弃静脉溶栓治疗遂纳入对照组（n=55），其中 9 例 DWI/FLAIR 不匹配。

溶栓组中醒后卒中 79 例，4 例存在认知障碍难以追溯发病时间。两组患者年龄、性别、BMI、冠心病史、高血压史、糖尿病史、高脂血症、心房颤动、吸烟史、既往脑梗死 /TIA 史、既往抗血小板 / 抗凝药物使用史、入院收缩压、入院舒张压、住院天数、入院血糖、TOAST 分型、入院 -CT 完成时间、院前通知情况比较，差异无统计学意义（P>0.05）；溶栓组患者基线 NIHSS 评分高于对照组，症状识别 - 就诊时间长于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 1。

2.2 溶栓组和对照组患者临床结局比较

溶栓组患者早期神经功能改善率高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）；两组患者 24 h NIHSS 评分、出血性转化发生率、症状性颅内出血发生率比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 2。男性和女性在早期神经功能改善方面比较，差异无统计学意义［溶栓组：男性 26 例（61.9%）、女性 16 例（38.1%），χ^2=0.008，P>0.05，对照组：男性 6 例（46.2%）、女性 7 例（53.8%），χ^2=1.012，P>0.05］。

溶栓组患者中 3 例发生症状性颅内出血，其中 1 例为病灶侧大脑半球大量出血，发生脑疝而死亡；1 例为双侧大脑半球及蛛网膜下腔的出血，死亡；1 例为梗死灶体积 30% 的出血。溶栓组 1 例阿替普酶过敏患者表现为口唇、咽喉部的水肿，予激素治疗后好转。对照组 1 例患者因误吸转入 ICU 治疗后好转。

6 例患者失去长期随访，其中溶栓组 2 例，对照组 4 例；两组患者 90 d mRS 评分、90 d 死亡率比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 2。溶栓组 3 例死亡患者中，2 例患者因前文提到大面积脑出血死于脑疝，1 例患者在卒中后 52 d 因肺部感染导致呼吸衰竭死亡；对照组中 1 例患者在卒中后 34 d 死于心肌梗死并心功能衰竭。

2.3 静脉溶栓对早期神经功能的影响

单因素分析显示，早期神经功能改善和不改善患者年龄、性别、BMI、冠心病史、高血压史、糖尿病史、高脂血症、心房颤动、吸烟史、既往脑梗死 /TIA 史、既往抗血小板 / 抗凝药物使用史、入院收缩压、入院舒张压、住院天数、基线 NIHSS 评分、入院血糖、TOAST 分型、院前通知比较，差异无统计学意义（P>0.05）；早期神经功能改善患者静脉溶栓所占比例、基线 NIHSS 评分高于早期神经功能无改善患者，差异有统计学意义（P<0.05），见表 3。

以早期神经功能改善为因变量（赋值：是 =1，否 =0），将单因素中 P ≤ 0.1 的变量（静脉溶栓赋值：有 =1，无 =0、基线 NIHSS 评分赋值：实测值、高血压史赋值：有 =1，无 =0、院前通知赋值：有 =1，无 =0）分别纳入多因素 Logistic 回归分析。模型 1：纳入自变量高血压史、基线 NIHSS 评分、静脉溶栓后结果显示，未得出差异有统计学意义的早期神经功能改善影响因素（P>0.05）。模型 2：纳入自变量高血压史、基线 NIHSS 评分、静脉

表 1 溶栓组和对照组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between thrombolytic group and non-thrombolytic group

组别	例数	年龄（岁）	性别[例(%)]		BMI（kg/m^2）	冠心病史[例(%)]	高血压史[例(%)]	糖尿病史[例(%)]	高脂血症[例(%)]	心房颤动[例(%)]
			男	女						
溶栓组	83	70.1±12.4	51(61.4)	32(38.6)	22.5±3.6	13(15.7)	61(73.5)	22(26.5)	18(21.7)	18(21.7)
对照组	55	70.6±13.4	32(58.2)	23(41.8)	22.6±3.4	9(16.4)	32(58.2)	9(16.4)	16(29.1)	20(36.4)
检验统计量值		0.242^a	0.147		0.208^a	0.012	3.529	1.954	0.977	3.571
P 值		0.809	0.701		0.835	0.912	0.060	0.162	0.323	0.059

组别	吸烟史[例(%)]	既往脑梗死/TIA史[例(%)]	既往抗血小板/抗凝药物使用史[例(%)]	入院收缩压（mmHg）	入院舒张压（mmHg）	住院天数[M(P_{25}，P_{75})，d]	基线 NIHSS 评分[M(P_{25}，P_{75})，分]	入院血糖[M(P_{25}，P_{75})，mmol/L]
溶栓组	30(36.1)	26(31.3)	17(20.5)	148±22	84±13	7(6，11)	6(5，9)	5.3(4.7，6.6)
对照组	17(30.9)	17(30.9)	9(16.4)	153±25	85±16	8(7，11)	5(3，8)	5.2(4.7，6.6)
检验统计量值	0.404	0.003	0.367	1.213^a	0.247^a	−1.636^b	−2.065^b	−0.220^b
P 值	0.525	0.959	0.545	0.227	0.805	0.102	0.039	0.826

组别	TOAST 分型[例(%)]				最后正常-就诊时间[M(P_{25}，P_{75})，min]	症状识别-就诊时间[M(P_{25}，P_{75})，min]	入院-CT 完成时间[M(P_{25}，P_{75})，min]	入院-MRI 完成时间[M(P_{25}，P_{75})，min]	入院-静脉溶栓时间[M(P_{25}，P_{75})，min]	院前通知[例(%)]
	小动脉闭塞性卒中	大动脉粥样硬化性卒中	心源性脑栓塞	原因不明型						
溶栓组	19(22.9)	29(34.9)	18(21.7)	17(20.5)	420(310，520)	170(130，220)	18(17，22)	41(37，44)	56(52，60)	47(56.6)
对照组	16(29.1)	15(27.3)	14(25.5)	10(18.2)	0	150(110，185)	19(15，21)	0	0	30(54.5)
检验统计量值	3.157				—	−2.336^b	−1.464^b	—	—	0.058
P 值	0.368				—	0.020	0.143	—	—	0.810

注：^{a} 表示 t 值，^{b} 表示 Z 值，余检验统计量值表示 χ^2 值；TIA= 短暂性脑缺血发作，NIHSS= 美国国立卫生研究院卒中量表，MRI= 磁共振成像；1 mmHg=0.133 kPa；—表示无此项数据。

表 2 溶栓组和对照组患者临床结局比较

Table 2 Comparison of clinical outcomes between the thrombolysis group and the control group

组别	例数	早期神经功能改善[例(%)]	24 h NIHSS 评分[M(P_{25}，P_{75})，分]	出血性转化[例(%)]	症状性颅内出血[例(%)]	对阿替普酶过敏[例(%)]	90 d mRS 评分 0~1 分[例(%)]	90 d 死亡[例(%)]
溶栓组	83	42(50.6)	4(2，6)	9(10.8)	3(3.6)	1(1.8)	46(56.8)^a	3(3.7)^a
对照组	55	13(23.6)	5(2，7)	3(5.5)	0	0	21(41.2)^b	1(1.9)^b
χ^2(Z)值		9.603	−0.326^c	0.626	0.688	—	3.052	0.002
P 值		0.002	0.745	0.429	0.407	—	0.081	0.962

注：^{a} 表示数据缺失 2 例，^{b} 表示缺失数据 4 例；^{c} 表示 Z 值；mRS= 改良 Rankin 量表；—表示无此数据。

溶栓、院前通知后结果显示，静脉溶栓是早期神经功能改善的影响因素（OR=2.891，95%CI=1.319~6.337，P=0.008）。模型 3：纳入自变量高血压史、基线 NIHSS 评分、院前通知联合静脉溶栓后结果显示，院前通知联合静脉溶栓是早期神经功能改善的影响因素（OR=6.938，95%CI=3.120~15.427，P<0.001），见表 4。

3 讨论

发病时间不明的急性缺血性脑卒中在临床中比较常见，因研究方法和规模不同，不同文献中发病时间不明的缺血性脑卒中占所有缺血性脑卒中的比例不同，MORADIYA 和 JANJUA [9] 在世界范围内收集 17 398 例缺血性脑卒中患者的资料进行分析显示，其中醒后卒中占所有卒中的 29.6%，这也是迄今为止样本量最大的流行病学资料。NAGAI 等 [10] 报道的一项前瞻性研究提示，醒后卒中占缺血性脑卒中的 20%。国内都以回顾性研究为主 [11-12]，不明发病时间卒中占缺血性脑卒中比例 12%~24.5% [13]。目前国内及国外研究对不明发病时间的缺血性脑卒中治疗的有效性及安全性仍有争议，国内研究 [11-12] 均以选择明确发病时间窗内行静脉溶栓作为对照，本研究以急诊可进行静脉溶栓但未行溶栓治疗的作为对照，在真实世界中，探索在基层卒中中心利用影像学指导不明发病时间的缺血性脑卒中行静脉溶栓治疗的有效性和安全性。

既往多项卒中研究以 90d mRS（0~1）分作为良好功能结局指标 [3，14]，而本研究采用溶栓后 24 h NIHSS 评分较基线 NIHSS 评分降低 4 分及以上或完全缓解作为评价指标，NIHSS 评分为疾病严重程度的评价指标，得分变化 2 分或更多提示患者的临床状态出现重要变化，本研究认为评价静脉溶栓的实际治疗效果可能更好

表3 患者早期神经功能改善的单因素分析

Table 3 Mono-factor analysis of early neurological improvement

项目	早期神经功能改善（n=55）	早期神经功能无改善（n=83）	检验统计量值	P值
年龄（岁）	69.0±13.8	71.2±12.0	1.008[a]	0.315
性别［例（%）］			0.147	0.701
男	32（58.2）	51（61.4）		
女	23（41.8）	32（38.6）		
BMI（kg/m^2）	22.2±3.6	22.8±3.4	1.132[a]	0.260
静脉溶栓［例（%）］	42（76.4）	41（49.4）	10.035	0.002
冠心病史［例（%）］	10（18.2）	12（14.5）	0.342	0.558
高血压史［例（%）］	42（76.4）	51（61.4）	3.350	0.067
糖尿病史［例（%）］	11（20.0）	20（24.1）	0.319	0.572
高脂血症［例（%）］	12（21.8）	22（26.5）	0.392	0.532
心房颤动［例（%）］	12（21.8）	26（31.3）	1.498	0.221
吸烟史［例（%）］	19（34.5）	28（33.7）	0.010	0.992
既往脑梗死/TIA史［例（%）］	17（30.9）	26（31.3）	0.003	0.756
既往抗血小板/抗凝药物使用史［例（%）］	10（18.2）	16（19.3）	0.026	0.872
入院收缩压（mmHg）	148±26	151±22	0.664[a]	0.508
入院舒张压（mmHg）	86±15	83±14	-1.099[a]	0.274
住院天数［M（P_{25}，P_{75}），d］	8（6，11）	7（6，11）	-0.007[b]	0.995
基线NIHSS评分［M（P_{25}，P_{75}），分］	7（5，9）	5（3，8）	-2.843[b]	0.004
入院血糖［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	5.3（4.7，6.4）	5.2（4.7，6.9）	-0.346[b]	0.729
TOAST分型［例（%）］			2.792	0.425
小动脉闭塞性型	12（21.8）	23（27.7）		
大动脉粥样硬化性型	20（36.4）	24（28.9）		
心源性脑栓塞	10（18.2）	22（26.5）		
原因不明型	13（23.6）	14（16.9）		
院前通知［例（%）］	36（65.5）	41（49.4）	3.458	0.063

注：[a]表示t值，[b]表示Z值，余检验统计量值为χ^2值。

地反映在NIHSS评分中，而不仅仅是90d mRS评分，因为后者更依赖于各种其他因素，比如后期并发症的治疗水平、多种药物的使用情况、康复治疗的质量和可获得性以及家庭提供的支持和社会经济地位等因素影响。值得注意的是，不同研究采用不同的早期神经系统改善评价指标。在美国国家神经疾病和卒中重组组织纤溶酶原激活剂卒中研究试验（NINDS）中[15]，其采用在治疗后24 h症状完全缓解或NIHSS评分较基线降低4分或以上，本研究采用与NINDS试验相似的评价指标。此外，多项研究[16-18]支持使用溶栓后短期NIHSS评分变化作为结局，认为其与90d mRS评分的功能结局相关。JANTASRI等[16]证明，溶栓后24 h NIHSS评分的2分差异可预测3个月的功能结局。在另一项研究中，早期神经系统改善定义为溶栓后的绝对评分降低4分或更低，是3个月预后良好的独立预测因子[17]。ANNUS

表4 早期神经功能改善影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 4 The Multivariate Logistic analysis of influencing factors for early neurologic improvement

项目	β	SE	Wald χ^2值	P值	OR值	95%CI
模型1						
高血压史	0.559	0.405	1.906	0.167	1.749	0.791~3.870
基线NIHSS评分	0.064	0.053	1.492	0.222	1.066	0.962~1.182
静脉溶栓	1.058	0.395	7.162	0.007	2.879	1.327~6.247
常量	-1.905	0.527	13.051	0.000	0.149	
模型2						
高血压史	0.534	0.411	1.689	0.194	1.706	0.762~3.815
基线NIHSS评分	0.074	0.054	1.903	0.168	1.077	0.969~1.196
静脉溶栓	1.062	0.400	7.028	0.008	2.891	1.319~6.337
院前通知	0.723	0.380	3.615	0.057	2.060	0.978~4.341
常量	-2.370	0.597	15.748	0.000	0.094	
模型3						
高血压史	0.599	0.431	1.927	0.165	1.820	0.782~4.236
基线NIHSS评分	0.067	0.055	1.512	0.219	1.069	0.961~1.190
院前通知联合静脉溶栓	1.937	0.408	22.567	0.000	6.938	3.120~15.427
常量	-1.987	0.537	13.662	0.000	0.137	

等[19]研究亦是一项真实世界评估DWI-FLAIR指导静脉溶栓的研究，因此该项研究的中位住院时间为5 d，作者以出院时NIHSS评分替代24 h NIHSS评分，以出院NIHSS评分的降低作为溶栓短期有效的评价指标。

本研究以NIHSS评分作为评价指标，溶栓组和对照组神经功能改善率分别为50.6%和23.6%，且改善率比较具有统计学差异，这与ANNUS等[19]研究类似，提示本研究的实际数据支持利用颅脑MRI的DWI-FLAIR不匹配概念指导无大血管闭塞性急性缺血性脑卒中的rt-PA静脉溶栓治疗。本研究亦对两组患者进行了随访，以90d mRS评分0~1分作为功能结局指标进行比较，分别为56.8%（46/81）和41.2%（21/51），两组比较无统计学差异，而WAKE-UP研究[3]以90 d mRS评分0~1分作为结局，溶栓组和对照组分别为53.3%和41.8%，两组比较有统计学差异，造成与WAKE-UP研究结果不同的原因可能是本研究样本量较少。其次，本研究为真实世界研究，存在选择偏移，对照组未予溶栓一部分原因与症状相对较轻有关，导致mRS评分0~1分的患者比例相对较高。

在安全性结果方面，与WAKE-UP研究[3]结果进行比较，本研究与其的溶栓组NIHSS评分的中位数均为6。本研究中症状性颅内出血率为3.6%，与WAKE-UP研究[3]中症状性颅内出血（PH2型）率为4.0%类似，国内一项研究结果显示患者症状性颅内出血率为5.9%[20]，其采用的标准为ECASS Ⅱ标准。另外，本研究溶栓组出血性转化率为10.8%，低于国内研究，其出

血性转化率为27.8%[20]，其原因可能与本研究溶栓组基线NIHSS评分低于上述国内研究有关。在一项溶栓试验的荟萃分析中，严重颅内出血的发生率为5.2%[21]。另外，本研究虽然提示溶栓组出血性转化率高于对照组（10.8%与5.5%），但两组比较差异无统计学意义。因本研究以未溶栓作为对照，根据1995年NINDS研究[15]中溶栓组有6.4%的症状性颅内出血率，出血性转化率约15%，死亡率约17%，均高于安慰剂组，该研究为首次证实了缺血性脑卒中发作后3 h内进行静脉溶栓治疗的有效性及安全性。本研究溶栓组症状性颅内出血率及出血性转化率低于NINDS研究，且与对照组相比无统计学差异，溶栓组死亡3例，其中1例死因为内科其他疾病，因此本研究认为利用MRI指导的静脉溶栓治疗是相对安全的。

虽然本研究并未如WAKE-UP研究[3]那样将年龄>80岁以及既往卒中患者排除在外，在本研究接受rt-PA治疗的患者中，90 d死亡率为3.7%，与WAKE-UP研究[3]的4.1%相似，ANNUS等[19]研究显示90 d死亡率为10%，以上差异可能与本研究溶栓前患者相对较低的基线血糖及基线收缩压等因素有关。

本研究中溶栓组和对照组在基线NIHSS评分上有差异，溶栓组中位NIHSS评分较对照组高。有研究表明，独立影响醒后卒中溶栓后短期及3个月神经功能结局转归的因素是基线NIHSS评分[22]，然而，本研究提示基线NIHSS评分并不是神经功能预后良好的独立影响因素，一方面与上述研究选择的对照不同有关，上述研究以明确发病时间卒中患者为对照组，另一方面上述研究以醒后卒中组患者中神经功能良好结局人群为预测因素分析。本研究以两组总人群的神经功能良好结局为观察指标，行多因素分析提示早期神经功能改善和静脉溶栓之间的显著关联。值得注意的是，在模型2中将院前通知纳入分析，结果显示院前通知并不是神经功能预后良好的独立预测指标，这与国内一项研究[23]类似，院前转运方式与早期神经功能改善无关，但本研究将院前通知联合静脉溶栓纳入模型发现两者交互后即院前通知联合静脉溶栓模式对不明发病时间卒中的救治可能更有优势。这得益于本院卒中流程的建设，院前通知通过120急救车的预通知，使院内各相关部门就位，进而减少院内延误的时间，同时本研究采用时间追踪质控管理，记录各节点时间，完成MRI检查后行静脉溶栓患者DNT中位时间仍控制在60 min内。

女性与男性在血管危险因素、卒中亚型和预后方面存在差异[24]。研究发现，女性患卒中相关并发症的可能性更大，住院死亡率更高，自发性神经系统改善率更低[24]。然而，本研究结果显示男性和女性在神经功能改善方面无差异，KENT等[25]也报道了性别在预后方面无差异。

另外，本研究时虽然排除了DWI-FLAIR部分不匹配患者进入溶栓组，但事后分析时发现溶栓组有4例DWI-FLAIR部分不匹配的溶栓患者，此4例预后良好，但考虑病例数少，因此，无法得出rt-PA治疗这种影像模式患者的安全性和有效性结论。但JAKUBICEK等[26]报道，27例失配的溶栓患者与37例因FLAIR阳性而未接受rt-PA治疗相比，rt-PA的有效作用在两组中相似，症状性颅内出血发生率并不高。

本研究尚存在局限性，首先，本研究为回顾性观察性研究，因对照组不溶栓的患者相对临床症状较轻，存在混杂因素造成的偏移。其次，本研究的患者多为轻中度缺血性脑卒中患者，外推性欠佳。

综上，在轻中度缺血性脑卒中伴无大血管病变的情况下，基层卒中中心利用MRI指导静脉溶栓为不明发病时间的缺血性脑卒中患者提供了短期益处，且实施院前通知可能更有利于早期神经功能恢复。

作者贡献：谈毅负责提出研究思路，设计研究方案，研究的实施，制定病例报告表，撰写论文，对文章负责；祝丽红根据制定的病例报告表进行数据登记，定期将收集到的病例资料数据录入计算机数据库中；尹增维对录入资料进行核对和整理，并进行统计学分析；侯舒喃影像判读及质量控制，与临床沟通相关事项；俞厚明负责急诊溶栓流程管理、NIHSS评分、mRS评分评估的培训及质量控制、较正，与影像科沟通负责影像质控。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] ZHANG Y L，ZHANG J F，WANG X X，et al. Wake-up stroke：imaging-based diagnosis and recanalization therapy［J］. J Neurol，2021，268（11）：4002-4012. DOI：10.1007/s00415-020-10055-7.

[2] THOMALLA G，CHENG B，EBINGER M，et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset（PRE-FLAIR）：a multicentre observational study［J］. Lancet Neurol，2011，10（11）：978-986. DOI：10.1016/S1474-4422（11）70192-2.

[3] THOMALLA G，SIMONSEN C Z，BOUTITIE F，et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset［J］. N Engl J Med，2018，379（7）：611-622. DOI：10.1056/NEJMoa1804355.

[4] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018［J］. 中华神经科杂志，2018，51（9）：666-682. DOI：10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.

[5] KWAH L K，DIONG J. National institutes of health stroke scale（NIHSS）［J］. J Physiother，2014，60（1）：61. DOI：10.1016/j.jphys.2013.12.012.



[6] ADAMS H P Jr，BENDIXEN B H，KAPPELLE L J，et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment［J］. Stroke，1993，24（1）：35-41. DOI：10.1161/01.str.24.1.35.
[7] SAVER J L，CHAISINANUNKUL N，CAMPBELL B C V，et al. Standardized nomenclature for modified rankin scale global disability outcomes：consensus recommendations from stroke therapy academic industry roundtable XI［J］. Stroke，2021，52（9）：3054-3062. DOI：10.1161/STROKEAHA.121.034480.
[8] WAHLGREN N，AHMED N，DÁVALOS A，et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study（SITS-MOST）：an observational study［J］. Lancet，2007，369（9558）：275-282. DOI：10.1016/S0140-6736（07）60149-4.
[9] MORADIYA Y，JANJUA N. Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial：analysis of data from the International Stroke Trial［J］. J Stroke Cerebrovasc Dis，2013，22（8）：e286-e292. DOI：10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.016.
[10] NAGAI K，AOKI J，SAKAMOTO Y，et al. About 30% of wake-up stroke patients may be candidate for the tPA therapy using Negative-FLAIR as a "tissue clock"［J］. J Neurol Sci，2017，382：101-104. DOI：10.1016/j.jns.2017.09.042.
[11] 鲁燕，杨保荣，黄向萍，等. 县级医院急性缺血性脑卒中超时间窗经 MRI 筛选溶栓的病例对照研究［J］. 中国卒中杂志，2022，17（12）：1321-1326.DOI：10.3969/j.issn.1673-5765.2022.12.007.
[12] 费容，文治成，贺传沙，等. DWI-FLAIR 不匹配指导醒后缺血性脑卒中静脉溶栓疗效及安全性评价［J］. 国际神经病学神经外科学杂志，2021，48（4）：339-342. DOI：10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.04.
[13] 张文玉，邹宁，李琦，等. 醒后卒中的临床特点及早期预后研究［J］. 中国脑血管病杂志，2018，15（10）：516-522. DOI：10.3969/j.issn.1672-5921.2018.10.003.
[14] CHEN H S，CUI Y，ZHOU Z H，et al. Effect of argatroban plus intravenous alteplase vs intravenous alteplase alone on neurologic function in patients with acute ischemic stroke：the ARAIS randomized clinical trial［J］. JAMA，2023，329（8）：640-650. DOI：10.1001/jama.2023.0550.
[15] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke［J］. N Engl J Med，1995，333（24）：1581-1587. DOI：10.1056/NEJM199512143332401.
[16] JANTASRI S，TIAMKAO S，SAWANYAWISUTH K. A 2-point difference of NIHSS as a predictor of acute ischemic stroke outcome at 3 months after thrombolytic therapy［J］. Clin Neurol Neurosurg，2020，198：106206. DOI：10.1016/j.clineuro.2020.106206.
[17] YEO L L，PALIWAL P，TEOH H L，et al. Early and continuous neurologic improvements after intravenous thrombolysis are strong predictors of favorable long-term outcomes in acute ischemic stroke［J］. J Stroke Cerebrovasc Dis，2013，22（8）：e590-e596. DOI：10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.024.
[18] AGARWAL S，SCHER E，LORD A，et al. Redefined measure of early neurological improvement shows treatment benefit of alteplase over placebo［J］. Stroke，2020，51（4）：1226-1230. DOI：10.1161/STROKEAHA.119.027476.
[19] ANNUS Á，GERA F Z，SZTRIHA L，et al. DWI-FLAIR mismatch guided thrombolysis in patients without large-vessel occlusion：real-world data from a comprehensive stroke centre［J］. Heliyon，2022，8（12）：e12069. DOI：10.1016/j.heliyon.2022.e12069.
[20] 翟丽萍，陈智才，严慎强，等. 醒后缺血性卒中高龄患者静脉溶栓后临床结局的影响因素分析［J］. 浙江大学学报：医学版，2015，44（6）：638-644. DOI：10.3785/j.issn.1008-9292.2015.11.07.
[21] LEES K R，BLUHMKI E，VON KUMMER R，et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke：an updated pooled analysis of ECASS，ATLANTIS，NINDS，and EPITHET trials［J］. Lancet，2010，375（9727）：1695-1703. DOI：10.1016/S0140-6736（10）60491-6.
[22] LU Q Y，BAI Q K，REN H Y，et al. Effectiveness and predictors of poor prognosis following intravenous thrombolysis in patients with wake-up ischemic stroke guided by rapid MRI［J］. Neuropsychiatr Dis Treat，2022，18：317-325. DOI：10.2147/NDT.S351524.
[23] 曾昊、张幼林、杨卫兴，等. 院前转运方式对急性缺血性脑卒中静脉溶栓时间效率指标及早期神经功能改善的影响研究［J］. 中国脑血管杂志，2022，19（2）：91-100. DOI：10.3969 / j.issn.1672-5921.2022.02.004.
[24] NAHAS N E，SHOKRI H，ROUSHDY T，et al. Do stroke services still show sex differences? A multicenter study［J］. Neurol Sci，2024，45（3）：1097-1108. DOI：10.1007/s10072-023-07026-x.
[25] KENT D M，BUCHAN A M，HILL M D. The gender effect in stroke thrombolysis：of CASES，controls，and treatment-effect modification［J］. Neurology，2008，71（14）：1080-1083. DOI：10.1212/01.wnl.0000316191.84334.bd.
[26] JAKUBICEK S，KREBS S，POSEKANY A，et al. Modified DWI-FLAIR mismatch guided thrombolysis in unknown onset stroke［J］. J Thromb Thrombolysis，2019，47（2）：167-173. DOI：10.1007/s11239-018-1766-3.

（收稿日期：2024-10-10；修回日期：2024-12-17）
（本文编辑：毛亚敏）